

Características y curso clínico de adultos hospitalizados con hiponatremia severa asociada a secreción inadecuada de hormona antidiurética

Gonzalo Eymin^{1,*}, Rodrigo Sepúlveda², José González del Valle³.

Characteristics and Clinical Course of Adults Hospitalized with Severe Hyponatremia Associated with Inappropriate Antidiuretic Hormone

RESUMEN

La hiponatremia severa en pacientes hospitalizados se asocia a mayor morbimortalidad y su principal causa es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Poco está descrito en nuestro medio en relación a la etiología, características clínicas, de laboratorio, respuesta al tratamiento y mortalidad de estos pacientes.

Objetivo: Describir la etiología, sintomatología, laboratorio, respuesta al tratamiento y mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con hiponatremias severas por SIADH. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes adultos hospitalizados con hiponatremia severa <125 mEq/L y sodio urinario ≥ 30 mEq/L, excluyendo pacientes con uso de tiazidas. **Resultados:** Se obtuvieron 89 pacientes, de los cuales 31 usaban tiazidas. La edad promedio de los 58 restantes fue de 75.6 años. El sodio promedio fue de 116.8 mEq/L. En cuanto a la etiología, 31.0% usaban fármacos asociados a SIADH, principalmente ISRS (20.7%); 22.4% tenía cáncer; 12% condiciones de estrés; 5.17% patología neurológica y 10.3% patología respiratoria aguda. Los síntomas más frecuentes fueron los distintos tipos de compromiso de conciencia. No hubo respuesta a la terapia en 15.5%; 58.6% tuvieron una respuesta parcial, y 25.9% una respuesta total. El sodio plasmático promedio al alta fue de 133.5 mEq/L. No hubo pacientes fallecidos. **Conclusión:** Las causas más frecuentes de SIADH fueron los fármacos, principalmente los ISRS, y las neoplasias. El uso de solución salina hipertónica se asoció con mejor respuesta final al

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia: Gonzalo Eymin / geymin@uc.cl
Marcoleta 377.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de octubre de 2024.
Aceptado: 18 de julio de 2025.

tratamiento. Sólo un 15.5% de los pacientes egresaron del hospital con una natremia <130 mEq/L.

Palabras clave: Adulto; Hiponatremia; Pacientes internos.

ABSTRACT

Severe hyponatremia in hospitalized patients is associated with greater morbidity and mortality and its main cause is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Little is described in our environment in relation to the etiology, clinical and laboratory characteristics, response to treatment and mortality of these patients.

Aim: To describe the etiology, symptoms, laboratory, response to treatment and mortality of adults hospitalized with severe hyponatremia due to SIADH. **Methods:** Retrospective study of hospitalized patients with severe hyponatremia <125 mEq/L and urinary sodium ≥ 30 mEq/L, excluding patients with thiazide use. **Results:** 89 patients were obtained, of which 31 used thiazides. The average age of the remaining 58 was 75.6 years. The average sodium was 116.8 mEq/L. Regarding etiology, 31.0% used drugs associated with SIADH, mainly SSRIs (20.7%); 22.4% had cancer; 12% stress conditions; 5.17% neurological pathology, and 10.3% acute respiratory pathology. The most frequent symptoms were impaired consciousness of varying degrees. There was no response to therapy in 15.5%; 58.6% had a partial response, and 25.9% a total response. The average plasma sodium at discharge was 133.5 mEq/L. There were no deceased patients. **Conclusion:** The most frequent causes of SIADH were drugs, mainly SSRIs, and neoplasms. The use of hypertonic saline solution was associated with a better final response to treatment. Only 15.5% of patients were discharged with a sodium level <130 mEq/L.

Keywords: Adult; Hyponatremia; Inpatients.

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común en pacientes hospitalizados, estimándose en 35%, y aumentando a 40% en mayores de 65 años^{1,2,3}. Se clasifican en leve (130 a 134 mEq/L), moderada (125 a 129 mEq/L) y severa (<125 mEq/L)⁴. Las hiponatremias, independiente de su severidad y causa, se asocian a un aumento en la morbi-mortalidad, en los días de hospitalización, en los reingresos hospitalarios y en los costos en salud^{2,4,5,6,7,8}.

Una hiponatremia puede acompañarse de osmolalidad plasmática aumentada, normal o reducida. Esta última condición, "hiponatremia hipotónica o verdadera", provoca edema celular y afecta principalmente al sistema nervioso central. Las hiponatremias severas, generalmente traducen una hipotonía del extracelular que debe ser tratada para evitar sus consecuencias^{9,10}. Mientras más severa y rápida sea la instauración de hipotonía en el extracelular, más grave y sintomático es el

cuadro de hiponatremia. Así, las hiponatremias crónicas (≥ 48 horas) tienden a ser asintomáticas, a diferencia de las agudas (< 48 horas)^{2,11}.

La respuesta normal ante una hipotonicidad del extracelular es la inhibición del centro de la sed (menor ingreso de agua libre), y también, la inhibición de la secreción de hormona antidiurética (ADH) provocando excreción de orina diluida (mayor egreso de agua libre). Para superar la capacidad dilutoria renal y producir hipotonía del extracelular, con una ingesta occidental estándar, es necesario consumir más de 12 L de agua libre al día¹². Si los glomérulos no eliminan una orina adecuadamente “diluida” entonces contribuyen al estado mórbido de hipotonicidad. Se puede reconocer esta última situación mediante la osmolalidad urinaria, ya que, con función renal normal, lo esperable es que sea inferior a 100 mOsm/L.

Los estados de hipovolemia efectiva (o disminución del volumen arterial) pueden acompañarse, como mecanismo de “salvataje”, de mayor reabsorción de agua libre para mantener la perfusión sistémica (en desmedro de la tonicidad del extracelular). Esto es mediado por secreción no-osmótica (o hemodinámica) de ADH, y acompaña a cualquier patología que se asocie a una disminución intensa de la volemia efectiva (VE). Se puede producir por una contracción del volumen extracelular (VEC) que afecte la volemia efectiva: pérdidas de líquido intestinales, renales, cutáneas o hemorragias, y también, por estados donde se disocia el VEC de la VE (cirrosis, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico); en estos casos, la regulación del VE contraído condiciona expansión del VEC^{13,14}.

Una hiponatremia hipotónica debida a secreción no-osmótica de ADH puede reconocerse, además de la historia y del examen físico, por hallazgos de laboratorio sugerentes de activación del sistema renina angiotensina aldosterona ($[Na^+]_u < 25$ mEq/L, $FENa < 1\%$, $FENU < 35\%$, $FEAU < 12\%$). Así, una hiponatremia hipotónica con respuesta renal dilutoria inadecuada ($Osm_u > 100$ mOsm/L), que presenta $[Na^+]_u > 30$ mEq/L hace improbable un estado de contracción del VE como causa. Así se definió, históricamente, que las causas “restantes” correspondían a una “secreción inapropiada

de ADH” (SIADH)^{15,16}. Sin embargo, el SIADH, por sus criterios diagnósticos, sólo corresponde a un estado de antidiuresis inapropiada para la tonicidad del extracelular y estado de volemia efectiva^{9,13,14,15}. Por este motivo, la denominación actual es síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD), y dentro de sus causas están: el exceso de ADH (SIADH), el síndrome del té y tostadas, los diuréticos tiazídicos, la encefalopatía perdedora de sal, el hipotiroidismo, la insuficiencia adrenal, entre otras¹⁷. Se estima que entre 25% y 40% de los casos de hiponatremia hipotónica corresponden a SIADH^{2,3,6}.

Debido a la alta prevalencia de la hiponatremia en pacientes hospitalizados, la complejidad de su entendimiento, y variabilidad en su manejo, consideramos extremadamente importante aproximarnos a su realidad en nuestro medio. Buscamos conocer sus etiologías, características clínicas y de laboratorio, la respuesta al tratamiento y la mortalidad de los pacientes con hiponatremia severa por SIAD no asociados a tiazidas.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva mediante la revisión de registros clínicos y de laboratorio en el Hospital Clínico Red de Salud UC-CHRISTUS, Santiago de Chile, entre enero del 2010 y diciembre del 2020. Este estudio cuenta con aprobación por el comité ético-científico de ciencias de la salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Cod 231208001).

Se incluyeron todos los pacientes adultos hospitalizados con hiponatremia severa (< 125 mEq/L) y sodio urinario ≥ 30 mEq/L (compatible con SIAD, y no hiponatremia por contracción del VE). Se excluyeron aquellos pacientes con uso de diuréticos tiazídicos como causa de SIAD. Se analizaron antecedentes demográficos, comorbilidades, uso de fármacos inductores de SIADH, y síntomas asociados a hiponatremia hipotónica: vómitos, náuseas, cefalea, compromiso neurológico, convulsiones. Se registraron los valores plasmáticos de: sodio, potasio, cloro, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, osmolalidad plasmática y urinaria y sodio urinario. También se incluyeron la natremia al alta o previa a la defunción (sodio final),

y el tratamiento recibido: restricción de volumen, aporte de solución salina iso e hipertónica, urea, cloruro de sodio y furosemida.

El desenlace evaluado fue la respuesta al tratamiento, definida como respuesta total (sodio final ≥ 135 mEq/L), parcial (entre 130 y 134 mEq/L) y sin respuesta (<130 mEq/L).

Para el análisis estadístico univariado se resumieron las variables numéricas con media y desviación estándar. Las variables cualitativas se representaron con frecuencia y porcentaje.

El análisis estadístico bivariado se realizó mediante U de Mann-Whitney, χ^2 , prueba exacta de Fisher o correlación lineal de Pearson según correspondiera. Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística. Se consideró estadísticamente significativo un $\alpha < 0.05$. Para la tabulación de datos se empleó Microsoft Excel® y STATA® para el análisis estadístico.

Resultados

Durante el período de estudio, hubo 89 pacientes con hiponatremia severa (<125 mEq/L) y sodio urinario ≥ 30 mEq/L. De estos pacientes con SIAD se excluyeron 31 (34.83%), ya que estaban usando diuréticos tiazídicos. Así, pacientes restantes tenían probablemente como etiología un SIADH. De los 58 pacientes presuntamente con SIADH, la edad promedio fue 75.57 (± 17.24) años, 41 eran mujeres (70.69%) y la natremia de ingreso promedio fue de 116.79 (± 4.14) mEq/L (Tabla 1). En 42 pacientes (77.59%) se midió la osmolalidad plasmática al ingreso (249.15 $\pm$ 10.46 mOsm/Kg) y en todos fue calculada (245.91 $\pm$ 9.65 mOsm/Kg).

Los síntomas más frecuentes de presentación fueron: compromiso de conciencia 27 (46.55%), náuseas 15 (25.86%), vómitos 13 (22.41%). Cuatro tuvieron convulsiones (6.90%), y 14 eran presuntamente asintomáticos (24.14%).

Las principales causas fueron: el uso de fármacos en 18 pacientes (31.03%), neoplasias en 13 (22.41%), y condiciones de estrés (dolor agudo post operatorio y no post operatorio) en 12 (20.69%) (Tabla 1). La principal clase de fármacos involucrados fueron los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) (12 pacientes; 20.69% del total). No se reportaron casos asociados a hipotiroidismo

ni insuficiencia adrenal; tampoco, pacientes con encefalopatía perdedora de sal. Cuatro pacientes (6.90%) tuvieron relación $\text{Osm}_u/\text{Osm}_p < 1$.

El sexo no presentó asociación con ninguna variable. A mayor edad hubo asociación significativa con menor natremia y sodio urinario de ingreso ($[\text{Na}^+]_p$ $r = -0.316$, $p = 0.016$; $[\text{Na}^+]_u$ $r = -0.552$, $p < 0.001$), y mayor kalemia ($[\text{K}^+]_p$ $r = 0.230$, $p = 0.022$). La edad, además, presentó asociación significativa con el uso de ISRS y la etiología idiopática de SIADH (Tabla 2), pero no presentó asociación significativa con síntomas, ni respuesta al tratamiento.

Los pacientes cuya etiología fue debida a fármacos presentaron una tendencia no significativa a menor Osm_u ($p = 0.066$). Los usuarios de ISRS tuvieron una edad promedio mayor (83.7 $\pm$ 8.5 años; $p = 0.049$) y también menor Osm_u ($p = 0.043$). La presencia de neoplasia como etiología de SIADH no se asoció significativamente con ninguna variable (sexo, edad, parámetros de laboratorio, ni respuesta al tratamiento). Aquellos con causa idiopática se asociaron significativamente a: mayor edad ($p = 0.020$), menor natremia de ingreso ($p = 0.044$), mayor nitrógeno ureico ($p = 0.032$), mayor uricemia ($p = 0.042$) y más uso de solución salina 0.9% (100% versus 48.1% en otras etiologías; $p = 0.016$). No hubo asociación con sexo, otras variables de laboratorio, natremia de egreso, ni respuesta a terapia (aunque ninguno se dio de alta con natremia normal) (Tabla 2).

El manejo de la hiponatremia fue determinado según el médico residente mediante la valoración clínica y de laboratorio del enfermo. Se utilizaron estrategias terapéuticas, tales como: restricción hídrica, administración de solución salina isotónica y/o hipertónica, furosemida, urea oral y/o cloruro de sodio oral. En 25 pacientes (43.1%) el residente sospechó contracción del VE y VEC; 80.0% de ellos recibieron solución salina isotónica versus sólo el 33.3% en el resto de pacientes ($p < 0.001$). No hubo diferencias estadísticas en los parámetros de laboratorio, edad, sexo, etiología, ni síntomas entre los pacientes con sospecha de hipovolemia clínica y aquellos sin esta condición. El uso de solución salina hipertónica no presentó asociación con: edad, sexo, etiología, síntomas, ni la natremia

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica	Media ($\pm$ DE) o Frecuencia (%)
Edad (años)	75.57 ($\pm$ 17.24)
Sexo femenino	41 (70.69%)
Causa	
Desconocida	6 (10.34%)
Fármacos [†]	18 (31.03%)
Condición de estrés*	12 (20.69%)
Neoplasia	13 (22.41%)
Patología neurológica	3 (5.17%)
Patología respiratoria	6 (10.34%)
Síntomas	
Cefalea	4 (6.90%)
Náuseas	15 (25.86%)
Vómitos	13 (22.41%)
Compromiso conciencia [‡]	27 (46.55%)
Convulsiones	4 (6.90%)
Laboratorio en plasma	
[Na ⁺] _p ingreso (mEq/L)	116.79 ($\pm$ 4.14)
[K ⁺] _p ingreso (mEq/L)	4.42 ($\pm$ 0.80)
[Cl ⁻] _p ingreso (mEq/L)	80.50 ($\pm$ 6.12)
Creatinina (mg/dL)	0.73 ($\pm$ 0.48)
Nitrógeno ureico (mg/dL)	15.83 ($\pm$ 12.74)
Uricemia	2.83 ($\pm$ 1.41)
Osmolalidad medida (mOsm/L)	249.15 ($\pm$ 10.46)
Osmolalidad calculada (mOsm/L)	245.91 ($\pm$ 9.65)
Laboratorio en orina	
[Na ⁺] _u ingreso (mEq/L)	81.41 ($\pm$ 32.52)
Osmolalidad urinaria (mOsm/L)	452.42 ($\pm$ 162.88)
Relación Osm _u /Osm _p (mOsm/L)	1.84 ($\pm$ 0.64)
Tratamiento	
Restricción hídrica	35 (60.34%)
Solución salina isotónica	31 (53.45%)
Solución salina hipertónica	34 (58.62%)
Furosemina	8 (13.79%)
Urea oral	5 (8.62%)
NaCl oral	18 (31.03%)
Respuesta a tratamiento	
Incompleta ([Na ⁺] _p <130) (%)	9 (15.52%)
Completa ([Na ⁺] _p >135) (%)	15 (25.56%)
[Na ⁺] _p egreso (mEq/L)	133.53 ($\pm$ 4.55)
Complicaciones	
Mielinólisis	0
Fallecimiento	0

*Dolor, infección crónica, post-operatorio, [†]Inhibidores recaptación serotonina, anticonvulsivantes, inhibidores convertasa pulmonar, antagonistas receptor angiotensina II, opioides, [‡]Delirium, somnolencia.

Tabla 2. Análisis de principales etiologías de SIADH con otras variables.

	Fármacos (n= 20)	valor p	ISRS (n=12)	valor p	Neoplasias (n=13)	valor p	Idiopática (n=6)	valor p
Sexo femenino, n (%)	15 (75.0%)	0.601	9 (75.0%)	0.713	8 (61.5%)	0.411	6 (100%)	0.096
Edad (años)	78.9 (±17.3)	0.077	83.7 (±8.5)	0.049	69.2 (±20.3)	0.128	88.5 (±8.5)	0.020
[Na ⁺] _p ingreso (mEq/L)	117.2 (±4.8)	0.365	116.0 (±4.7)	0.595	116.3 (±4.1)	0.459	113.5 (±4.3)	0.044
[Na ⁺] _u ingreso (mEq/L)	80.0 (±33.3)	0.743	69.1 (±25.1)	0.164	91.2 (±39.3)	0.361	72.5 (±23.1)	0.601
Osm P (mOsm/Kg)	245.5 (±9.9)	0.707	243.4 (±9.7)	0.496	244.3 (±8.6)	0.479	241.5 (±11.6)	0.202
Osm U (mOsm/Kg)	391.9(±113)	0.068	369.4 (±129.3)	0.043	485.8 (±163.3)	0.428	490.0 (±148.3)	0.292
Osmu/Osmp	1.6 (±0.5)	0.066	1.5 (±0.6)	0.070	2.0 (±0.6)	0.373	2.04 (±0.6)	0.230
Nitrógeno ureico (mg/dL)	12.7 (±6.2)	0.234	13.3 (±6.2)	0.788	13.9 (±7.1)	0.933	22.0 (±9.0)	0.032
Uricemia (mg/dL)	2.5 (±0.9)	0.399	2.6 (±0.9)	0.680	2.7 (±1.5)	0.422	3.9 (±1.5)	0.042
Suero isotónico, n (%)	8 (40.0%)	0.136	6 (50.0%)	0.788	5 (38.5%)	0.219	6 (100%)	0.016
Suero hipertónico, n (%)	13 (65.0%)	0.474	8 (66.7%)	0.525	10 (76.9%)	0.128	4 (66.7%)	0.999
[Na ⁺] _p egreso (mEq/L)	133.4 (±4.8)	0.896	133.8 (±5.7)	0.773	133.0 (±4.0)	0.587	131.3 (±3.4)	0.214
R completa, n (%)	6 (30.0%)	0.602	5 (41.7%)	0.160	3 (23.1%)	0.795	0	0.127
R incompleta, n (%)	4 (20.0%)	0.704	2 (16.7%)	0.902	3 (23.1%)	0.393	2 (33.3%)	0.203

R: respuesta, ISRS: inhibidor selectivo recaptación de serotonina. Análisis con Mann-Whitney, Chi₂ o prueba exacta de Fisher según corresponda; evaluación para cada etiología comparando con el resto de la muestra.

de ingreso. Pero sí, quienes recibieron esta terapia, tenían mayor Osm_u y Osm_u/Osm_p (p= 0.044 y p= 0.020 respectivamente). No hubo asociación con otros valores de laboratorio.

Durante el transcurso de la hospitalización 15 pacientes (25.86%) lograron respuesta completa (natremia >135 mEq/L), 9 (15.52%) no tuvieron respuesta (<130 mEq/L) y 58.62% tuvieron una respuesta parcial (130-134 mEq/L). Al egreso hospitalario la natremia promedio fue 133.53 (±4.54) mEq/L. No se reportaron casos de sobre-corrección, mielinolisis pontina, ni fallecimiento.

La falta de respuesta al tratamiento (natremia de egreso <130 mEq/L) no presentó asociación significativa con el sexo, edad, laboratorio de ingreso, síntomas, ni etiología; pero hubo un uso significativamente menor de solución hipertónica en el manejo previo de estos pacientes (p=0.016) (Tabla 3). En el análisis multivariado

ajustado por sexo, edad, natremia, sodio en orina y aporte de solución hipertónica, el menor uso de estas soluciones fue el único factor que presentó asociación significativa con una respuesta incompleta (p=0.022; OR=9.51; R² ajustado=14%).

Los pacientes con respuesta completa al tratamiento (natremia de egreso >135 mEq/L) tuvieron una Osm_u y relación Osm_u/Osm_p significativamente mayor que aquellos que no presentaron la respuesta completa (p=0.030 y p=0.026 respectivamente). No hubo asociación estadística entre respuesta completa y sexo, edad, etiología, síntomas, ni otras variables de laboratorio. Los pacientes con respuesta completa tuvieron una tendencia a haber sido tratados en mayor proporción con solución salina hipertónica (p=0.051), aunque tampoco logró significancia estadística en el análisis multivariado.

Tabla 3. Respuesta a tratamiento al egreso hospitalario.

	Respuesta Adecuada Sí	Respuesta Adecuada No	valor p	Respuesta Inadecuada Sí	Respuesta Inadecuada No	valor p
Sexo femenino	53.3%	76.7%	0.086	66.7%	71.4%	0.773
Edad (años)	75.4 (±11.3)	75.6 (±19.0)	0.328	77.2 (±21.1)	75.3 (±16.7)	0.472
[Na ⁺] ₁ ingreso	117.3 (±5.3)	116.6 (±3.7)	0.432	117.1 (±4.1)	116.8 (±4.1)	0.871
[Na ⁺] ₂ ingreso	87.7 (±29.8)	79.2 (±33.5)	0.231	80.6 (±34.3)	81.6 (±30.7)	0.599
Osm P estimada	245.8 (±10.7)	245.9 (±9.4)	0.670	246.5 (±9.6)	245.8 (±9.8)	0.949
Osm U Medida	524.9 (±169.7)	425.2 (±153.7)	0.029	443.6 (±154.2)	453.9 (±165.9)	0.821
Osm./Osm.	2.13 (±0.7)	1.73 (±0.65)	0.026	1.81 (±0.6)	1.84 (±0.6)	0.775
Uricemia	2.23 (±0.9)	3.0 (±1.5)	0.076	2.71 (±1.2)	2.85 (±1.5)	0.574
Restricción hídrica	60.0%	60.5%	0.975	55.7%	61.2%	0.999
Solución isotónica	46.7%	55.8%	0.541	44.4%	46.1%	0.720
Solución hipertónica	80.0%	51.2%	0.051	22.2%	65.3%	0.016
Furosemida	26.7%	9.3%	0.093	26.6%	16.3%	0.192
Urea oral	13.3%	6.7%	0.450	11.1%	6.6%	0.114
NaCl oral	26.7%	32.6%	0.671	22.2%	32.7%	0.534

Discusión

Esta cohorte representa una población especial, ya que corresponde a pacientes hospitalizados con hiponatremia severa (compatible con SIAD) no asociadas al uso de diuréticos tiazídicos. Al igual que en la literatura, la edad promedio en nuestra cohorte fue superior a 70 años³. La predominancia de mujeres por sobre hombres es diferente a lo reportado en los otros estudios donde entre el 45% y el 68% correspondieron a hombres^{18,19}, sin embargo, esos estudios incluyeron hiponatremias de cualquier grado y no sólo severas. Nuestra distribución de etiologías fue similar a la de Shephelovich y diferente a la de Hsu, probablemente debido a factores epidemiológicos^{18,19}.

Resaltamos la elevada prevalencia de uso de tiazidas en nuestra cohorte inicial, demostrando que pueden inducir hiponatremias severas, y además, objetiva la limitación de los criterios diagnósticos del SIADH. Como el diagnóstico de SIAD corresponde, más bien, a un análisis de la respuesta renal a un estado del medio interno (retención de agua libre inadecuadamente elevada para la osmolalidad corporal y estado del VE) son muchas las etiologías que pueden provocar este fenómeno. Los diuréticos tiazídicos, producen una contracción transitoria del VEC, pero además alteran el manejo renal de sodio y agua, ocasionando que una hiponatremia por esta causa cumpla los criterios clásicos de SIADH^{20,21}. Lo mismo aplica para el síndrome de té y tostadas, el hipotiroidismo, la insuficiencia adrenal, la encefalopatía perdedora de sal y la mayor sensibilidad del receptor de ADH; todas condiciones donde no necesariamente existirá una secreción inapropiada de ADH^{9,17}. En nuestra cohorte, luego de descartar a los pacientes cuya etiología fueron diuréticos tiazídicos, presumimos que la mayoría de los casos eran SIADH, ya que es la principal causa de SIAD⁹.

Es posible que los casos de SIAD con Osm_u menor a la Osm_p ($Osm_u/Osm_p < 1$) se hayan debido a un SIADH en resolución, SIADH muy leve o un síndrome de té y tostadas. Destacamos que 54 pacientes (93.1%) tenían $Osm_u/Osm_p > 1$ (relación análoga a $[Na^+]_u + [K^+]_u / [Na^+]_p$), por lo tanto,

requerían al menos restricción hídrica entre otros tratamientos²².

Aquellos pacientes cuya causa fue idiopática destacaron por una mayor severidad, edad, mayores niveles de nitrógeno ureico y ácido úrico, y uso más frecuente de solución salina isotónica. Es posible que entre estos pacientes haya habido casos de encefalopatía perdedora de sal, que tiende a ser más severa y cursar con hipovolemia¹⁷. Por otro lado, estos resultados concuerdan con otros estudios, lo que también puede explicarse a que no hay un factor "modificable" que permita optimizar el manejo de la hiponatremia³.

No se realizó un análisis de la causa "condición de estrés" por su alta heterogeneidad, ni tampoco otros fármacos por su menor prevalencia.

Respecto a la respuesta a tratamiento destaca la falta de asociación con edad, sexo y uso de fármacos. Era esperable que, quienes usaban fármacos, sobre todo ISRS, tendieran a presentar respuesta completa debida a la suspensión de éste. Posiblemente, la vida media prolongada de este tipo de fármacos requiera tiempos mayores para evidenciar una respuesta completa.

El uso de solución salina hipertónica parece favorecer respuestas más adecuadas al tratamiento, y con mayores niveles de natremia al egreso. Del mismo modo, el uso de furosemida presentó una tendencia similar. Pareciera que, generar un balance acumulado más positivo de sodio, con o sin balance negativo de agua, podría ser beneficioso en la respuesta final del tratamiento. Desconocemos si esto tuvo algún impacto a mediano plazo, ya que no se realizó un seguimiento en forma ambulatoria.

La sospecha clínica de "hipovolemia" sólo tuvo injerencia en mayor uso de solución salina isotónica, sin embargo, no hubo mejores respuestas por este diagnóstico, su tratamiento, ni tampoco asociación con parámetros sugerentes de un estado pre-renal o activación del sistema RAA. Esto es concordante con lo descrito en la literatura para el mal rendimiento del examen físico en hiponatremia²³. Todos los pacientes con SIADH catalogados como idiopáticos recibieron suero salino isotónico, lo que podría explicarse porque esos pacientes tuvieron BUN y uricemias

más elevadas, lo cual debe haber hecho sospechar al clínico un factor de VEC disminuido (ninguno de ellos terminó con sodio normal lo cual confirma que se trataba de pacientes con SIADH).

Mientras más elevada la Osm_u (y también la relación Osm_u/Osm_p) el cuadro de hiponatremia podría ser más grave dado la mayor tendencia a retener agua libre. Resalta que, justamente estos pacientes tuvieron mejor tasa de respuesta completa, lo cual posiblemente sea reflejo de que un mayor balance osmótico (o de solutos) favorece una respuesta favorable, similar al aporte de solución hipertónica. Una alta carga de solutos propicia la "deshidratación" del paciente al obligarlo a eliminar esta carga acompañado de agua libre¹². En este sentido, la ingesta de proteínas es fundamental para prevenir y para manejar la hiponatremia. Las dietas hipoproteicas, el envejecimiento y la desnutrición reducen la capacidad de concentración y dilución urinaria; por lo tanto, una dieta baja en proteínas y con ingesta predominante de líquidos y carbohidratos (frecuente en pacientes mayores) predispone al desarrollo de hipoosmolalidad²⁴. Por otro lado, para favorecer la pérdida de agua del paciente con hiponatremia, la ingesta de proteica y de solutos es fundamental^{12,24}.

Si bien, 84.5% de los pacientes se fueron de alta con natremia ≥ 130 mEq/L, hay que considerar que la hiponatremia en general se asocia con un aumento de mortalidad, infarto agudo de miocardio, alteraciones neurocognitivas, caídas, fracturas y con un aumento del riesgo de osteoporosis^{6,24}.

No tuvimos fallecidos, lo cual es concordante con lo reportado en la literatura, donde las hiponatremias por SIADH tienen una mortalidad inferior a la de los pacientes con hiponatremias con VEC aumentado y reducido³. Un estudio nacional demostró que la hiponatremia, independiente del fenómeno patológico subyacente y su severidad, se asocia a mayor mortalidad⁸. En esta experiencia, la hiponatremia también era más frecuente en distintas patologías, especialmente en la cirrosis, donde existen mecanismos múltiples que inducen hipoosmolalidad.

No se reportaron casos de mielinolisis pontina. Esta menor prevalencia pudo estar asociada a un elevado uso de solución salina isotónica que

podría desacelerar la corrección, o también, a que no hubo estudios imagenológicos sistemáticos en los pacientes para descartar esta complicación.

En hiponatremia severa, una corrección "rápida" (≥ 8 -10 mEq/L/d) se ha asociado con mejores resultados comparado con una corrección lenta (< 8 o 6-10 mEq/L/d) y muy lenta (< 4 -6 mEq/L/d)²⁵. Sin embargo, este resultado proviene del análisis sistemático de evidencia retrospectiva, ya que no es posible "predecir" exhaustivamente cuánto será la corrección de los distintos pacientes. En consecuencia, no es factible generar evidencia a partir de estudios aleatorizados. Así, los resultados mencionados, bien podrían corresponder a una "selección de gravedad de pacientes".

Una limitación de nuestro estudio es que no todos los pacientes contaron con medición de osmolalidad plasmática. Sin embargo, como se incluyeron sólo hiponatremias severas, la existencia de hiponatremias iso o hipertónicas es sumamente improbable. Por lo demás, todos los pacientes presentaron osmolalidad plasmática calculada muy disminuida; compatible con hiponatremia hipotónica. En la práctica, a menudo se omiten las pruebas de suero y orina necesarias para el diagnóstico. El registro de hiponatremia mostró que dichas pruebas se completaron sólo en el 21% de los pacientes en quienes se diagnosticó SIADH²⁶.

Otras limitaciones son la naturaleza retrospectiva del estudio, la falta de: registros horarios en la evolución de la natremia; la cantidad de infusiones de sodio recibidas; los balances hídricos y la diuresis de los pacientes. Esto se debió a la imposibilidad técnica de poder conseguir la totalidad de esta información

Conclusión

La hiponatremia severa por SIAD es una patología de pacientes en su octava década de la vida en nuestro medio. Las causas más frecuentes de SIAD fueron los diuréticos tiazídicos, seguidos por ISRS, otros fármacos y neoplasias. A mayor edad fue menor la natremia de presentación, fue más frecuente el uso de ISRS y los casos idiopáticos, sin embargo, esto no se asoció a malos resultados. El uso de solución salina hipertónica se asoció con

mejor respuesta al tratamiento. Sólo un 15.5% de los pacientes egresaron del hospital con una natremia <130 mEq/L. En nuestra cohorte de pacientes con hiponatremia severa debida a SIAD hubo un buen pronóstico general, sin reportarse fallecimientos.

Referencias

1. Burst V. Etiology and epidemiology of hyponatremia. *Front Horm Res.* 2019; 52: 24-35.
2. Adrogué H, Tucker B, Madias N. Diagnosis and management of hyponatremia. *JAMA.* 2022; 328: 280-291.
3. Cuesta M, Garrahy A, Slattery D, Gupta S, Hannon A, McGurken K, et al. Mortality rates are lower in SIAD, than in hypervolaemic or hypovolaemic hyponatraemia: Results of a prospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 87: 400-406.
4. Hoorn E, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 1340-1349.
5. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39: 991-1001.
6. Rondon-Berrios H, Berl T. Mild Chronic Hyponatremia in the Ambulatory Setting: Significance and Management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 2268-2278.
7. Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of inappropriate antidiuresis: from pathophysiology to management. *Endocr Rev* 2023; 44: 819-861.
8. Vega J, Manríquez F, Madrid E, Goecke H, Carrasco A, Martínez G, et al. Hyponatremia on admission to the emergency room as a risk factor for hospital mortality. *Rev Med Chil.* 2011; 139(8): 985-991.
9. Ellison D, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2064-2072.
10. Sterns R. Treatment of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 641-649.
11. Adrogué H, Madias N. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1140-1148.
12. Danziger J, Zeidel M. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 852-862.
13. Adrogué H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1581-1589.
14. Rondon-Berrios H, Berl T. Physiology and pathophysiology of water homeostasis. *Front Horm Res.* 2019; 52: 8-23.
15. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Korzelius C, Schrier R, Sterns R, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013; 126: S1-S42.
16. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: G1-G47.
17. Maesaka J, Imbriano L, Grant C, Miyawaki N. New Approach to Hyponatremia: High Prevalence of Cerebral/Renal Salt Wasting, Identification of Natriuretic Protein That Causes Salt Wasting. *J Clin Med.* 2022; 11: 7445.
18. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A, Zoldan S, Milo G, Shochat T, et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Distribution and characterization according to etiologies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26: 819-824.
19. Hsu C, Chen C, Huang W, Lee P, Fang H, Chou K. Retrospective evaluation of standard diagnostic procedures in identification of the causes of new-onset syndrome of inappropriate antidiuresis. *Int J Med Sci.* 2014; 11: 192-198.
20. Mosenkis A, Townsend R. Antihypertensive medications and weight gain. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004; 6: 90.
21. Frenkel N, Vogt L, De Rooij S, Trimpert C, Levi M, Deen P, et al. Thiazide-induced hyponatraemia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. *J Hypertens.* 2015; 33: 627-633.
22. Winzeler B, Lengsfeld S, Nigro N, Suter-Widmer I, Schütz P, Arici B, et al. Predictors of nonresponse to fluid restriction in hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Intern Med.* 2016; 280: 609-617.
23. Chung H, Kluge R, Schrier R, Anderson R. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987; 83: 905-908.
24. Monnerat S, Christ-Crain M, Refardt J. Hyponatraemia in ageing. *Nat Rev Endocrinol.* 2025; 21(9): 564-579.
25. Ayus JC, Moritz ML, Fuentes NA, Mejia JR, Alfonso JM, Shin S, et al. Correction Rates and Clinical Outcomes in Hospitalized Adults With Severe Hyponatremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med.* 2025; 185(1): 38-51.
26. Greenberg A, Verbalis JG, Amin A, Burst V, Chiodo J, Chiong J, et al. Current treatment practice and outcomes: report of the hyponatremia registry. *Kidney Int.* 2015; 88: 167-77.